

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

*P o t r d i l o*

*C e r t i f i c a t e*

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

24.12.2002 (24.dec.2002)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200200318

(54) Naziv (*Title*):


Plavajoča farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine

Ljubljana, 21.11.2003

Janez Kuček-Mezek  
svetovalec Vlade



**ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA**

<b>1. Naslov za obveščanj :</b>  Lek d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana  tel.: 580 23 70 faks: 568 21 23  šifra:MD/	<b>Potrdil prejemu prijav</b> (izpolni urad) Datum vložitve prijave: <u>24.12.2002</u> Številka prijave: P- <u>200200318</u>  Žig urada in podpis:  <i>Laurin</i>
<b>2. Prijavitelj</b> (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):  Lek farmacevtska družba d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana	
<b>3. Zastopnik:</b>	Registrska številka:
<b>4. Izumitelj</b> (priimek, ime in naslov):  Kerč Janez, Trebinjska 7, 1000 Ljubljana	
<b>5. Naziv izuma:</b>  Plavajoča farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine	
<b>6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:</b>	
<b>7. Dodatne zahteve:</b> <input type="checkbox"/> prijava je za patent s skrajšanim trajanjem <input type="checkbox"/> predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev <input type="checkbox"/> prijava je izločena iz prijave številka: _____	
<b>8. Izjava:</b> <input type="checkbox"/> izjava o skupnem predstavniku:	

**9. Priloge:**

- ☒ opis izuma, ki ima 21 strani 2x  
☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 4 strani; število zahtevkov: 33 2x  
☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: \_\_\_\_\_  
☒ povzetek 2x  
☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine  
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati  
☐ pooblastilo zastopniku  
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_\_  
☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici  
☐ podatki o drugih prijaviteljih  
☐ podatki o drugih izumiteljih  
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu  
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki  
☐ \_\_\_\_\_

REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne: <b>24-12-2002</b>	Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: _____
Šifra: _____	Poštna številka: <u>46</u>

Lek d.d.  
Alenka Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Lek farmacevtska družba d.d.

Plavajoča farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine

### Področje tehnike

Izum spada v področje farmacevtske tehnologije in se nanaša na nove farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine v obliki plavajoče kapsule.

### Stanje tehnike

V literaturi so opisani številni dostavni sistemi, izdelani po različnih tehnologijah, ki omogočajo, da se farmacevtska oblika daljši čas zadržuje v želodcu in zagotavlja kontrolirano sproščanje zdravilne učinkovine v želodcu in/ali zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Ena od možnosti so tudi plavajoče farmacevtske oblike. Take oblike imajo običajno gostoto nižjo od gostote želodčne vsebine. Plavanje lahko omogoči plin, ki se sprošča ob stiku z vodo, hidrogel, ki nastane ob stiku oblike z želodčno vsebino (hidrodinamsko uravnotežen plavajoč sistem) ali jedro z nizko gostoto, na katerega je nanešena učinkovina.

US patenti št. 4140755, 4167558 in 4424235 opisujejo farmacevtske oblike s kontroliranim sproščanjem učinkovine, ki prosto plavajo v želodcu toliko časa, da se sprostí večina zdravilne učinkovine. Osnova je hidrodinamsko uravnotežen sistem.

V US 4126672 so opisane plavajoče kapsule z uravnavanim sproščanjem učinkovine, ki vsebujejo hidrodinamsko uravnoteženo homogeno zmes ene ali več

učinkovin in vsaj ene hidrofilne koloidne snovi, ki v stiku z vodo tvori gel. Prednostno se kot hidrokoloidna snov uporablja hidroksipropilmetilceluloza.

V US 5198229 so opisane komplicirane plavajoče kapsule, ki so sestavljene iz dela, v katerem je učinkovina, dela v katerem je zrak ali nek drug plin, ki omogoča plavanje, ter dveh ločenih delov v katerih je inerten material, ki nabrekne, ko pride v stik s tekočino.

### Opis izuma

Izum se nanaša na plavajočo farmacevtsko obliko s prirejenim sproščanjem učinkovine, v obliki kapsule, ki jo sestavljajo obloženo telo kapsule, obložena ali neobložena kapica, granulati, ki vsebuje zdravilno učinkovino ter vsaj ena tableta. Bistvo izuma je v kombinaciji oblog na telesu in kapici ter sestave granulata in tablete, kar omogoči, da kapsula določen čas po zaužitju plava v želodčnem soku in kontrolirano sprošča učinkovino iz granulata in tablete v kapsuli. Taka plavajoča kapsula je relativno enostaven dostavni sistem, ki ga lahko izdelamo z običajnimi tehnološkimi postopki in običajno tehnološko opremo.

Obloga kapsule zaradi netopnosti ali slabe topnosti v vodnem mediju določen čas prepreči vdor vode v kapsulo in zaradi ujetega zraka med granulatom v kapsuli omogoča plavanje kapsule. Običajno se najprej raztopi kapica kapsule, tableta pa zadrži granulati v telesu kapsule. V tem času se učinkovina sprošča le iz tablete. Po določenem času pride do razpokanja obloge in stene kapsule, kar povzroči začetek sproščanja zdravilne učinkovine iz granulata in tablete. Začetek sproščanja se uravnava s sestavo in debelino obloge. Če je kapica neobložena, se sproščanje učinkovine začne, ko se kapica raztopi. Ko se začne proces sproščanja učinkovine, lahko kapsula še vedno plava ali po določenem času lebdi

v mediju ali pa lahko tudi potone in razpade, pri čemer vsebina kapsule počasi razpade na osnovne delce.

Granulat in tableta vsebujeta zdravilno učinkovino. Tableta ima funkcijo zadrževanja/fiksiranja granulata v kapsuli v času izdelave kapsule in zaužitja kapsule, od njene sestave je odvisna tudi hitrost sproščanja učinkovine. V prisotnosti vode tableta in granulat tvorita hidrogel in zadržano sproščata učinkovino ali pa je sproščanje kontrolirano z erozijo lipofilnega matriksa. V kapsuli lahko uporabimo eno, dve ali več tablet.

Farmacevtska oblika, ki je predmet izuma, je široko uporabna za doziranje zdravilnih učinkovin, ki imajo imajo absorpcijsko okno v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta, to je v želodcu, duodenumu in jejunumu. Take učinkovine so npr. nekatere terapevtske nukleinske kisline ali aminokisline ter njihovi derivati, peptidomimetične učinkovine, antiulkusna sredstva, nekateri analgetiki, antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, citostatiki, antimigreniki, protivirusne učinkovine, antibiotiki, antinflamatorne učinkovine, sedativi, antidiabetiki, antihistaminiki, terapevtski ioni, vitamini, bronhodilatorji, antihipertenzivi, diuretiki, hipolipemiki, učinkovine za zdravljenje debelosti.

Primerne učinkovine so npr. karbidopa, levodopa, metildopa, verapamil, propranolol, karvedilol, atenolol, albuterol, pirbuterol nifedipin, nimodipin, nikardipin, amlodipin, prazosin, guanabenz, alopurinol, metoprolol, oksprenolol, baklofen, alopurinol, sumatriptan, benazepril, enalapril, lizinopril, kaptopril, kvinapril, moksipril, indolapril, olindapril, retinapril, spirapril, cilazapril, perindopril, ramipril, zofenopril, fozinopril, nitrofurantoin, aciklovir, valaciklovir, AZT, inozin, didanozin, pranobeks, tribavirin, vidarabin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, lovastatin, selegilin, midazolam, litijev karbonat ali citrat, cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, bifentidin, nifentidin, roksatidin, omeprazol, lanzoprazol, pentoprazol, antacidi kot so magnezijev karbonat, aluminijev hidroksid, magnezijev

oksid, sukralfat, karbenoloksalon, misoprostol, pirenzepin, telenzepin, bizmutove soli, ciprofloksacin, klaritromicin, amoksicilin, cefaleksin, in podobni, askorbinska kislina, folna kislina, vitamin E, furosemid, topiramid, hidroklorotiazid, orlistat.

Uporabljajo se lahko tudi njihove farmacevtsko sprejemljive soli, estri, čiste izomere.

Doza zdravilne učinkovine je odvisna od posamezne učinkovine. Oblika, ki je predmet izuma, je primerna tudi za zdravila, kjer je doza učinkovine visoka.

Telo in kapica kapsule sta v osnovi iz polimernega materiala kot so npr. hidroksipropilmetilceluloza, želatina in škrob. Prednostne so kapsule iz hidroksipropilmetilceluloze. Kapsule so lahko obložene v celoti, lahko pa je obloženo samo telo kapsule. Telo in kapica sta lahko obložena z enako ali različno oblogo. Če sta oblogi različni, se mora obloga na kapici raztopiti prej kot obloga na telesu kapsule. Obloga telesa je lahko netopna v kislem, slabo topna v kislem, slabo topna neodvisno od pH ali netopna neodvisno od pH. Če je obloga telesa povsem netopna, mora biti kapica topna, da pride do sproščanja učinkovine na odprtem delu telesa kapsule. Če je obloga telesa delno topna, je kapica lahko neobložena, obložena z enako oblogo kot telo kapsule ali obložena z oblogo, ki je bolj topna kot obloga telesa kapsule. Začetek sproščanja zdravilne učinkovine je odvisen od sestave in debeline obloge.

Za obloge, ki so netopne v kislem, se uporabljajo polimeri kot so celulozni acetatftalat, celulozni acetatmelitat, celulozni acetatsukcinat, hidroksipropilmetilcelulozni ftalat, hidroksipropilmetilcelulozni acetatsukcinat, karboksimetiletilcelulozni eter, polivinilacetatftalat, poliester kopolimera stirena in maleinske kisline, poliester kopolimera vinilnega etra in maleinske kisline, kopolimer vinilacetata in krotanske kisline, kopolimeri metakrilne kisline in

etilakrilata, kopolimeri metakrilne kisline in metakrilata npr. Eudragit L100, Eudragit L100-55, Eudragit L30D-55, Eudragit S100, ali njihove kombinacije.

Obloge, ki so netopne, ne glede na pH, lahko vsebujejo etilcelulozo, kopolimere metakrilata/trimetilamonioetilmetakrilata (npr. Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RL30D, Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit RS30D ali njihove kombinacije), nevtralni polimer metakrilata (npr. Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D) ali njihove kombinacije.

Za slabo topne obloge se lahko uporabljajo kombinacije zgoraj navedenih netopnih polimerov s topnimi polimeri, kot so npr. kombinacije etilceluloze in hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze, metilceluloze ali polivinilpirolidona, kombinacija kopolimerov metakrilata/trimetilamonioetilmetakrilata (npr. Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RL30D, Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit RS30D ali njihove kombinacije) in hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze ali metilceluloze, kombinacija nevtralnega polimera metakrilata (npr. Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D) in hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze, metilceluloze ali polivinilpirolidona.

Obloge lahko vsebujejo tudi druge pomožne snovi, ki se običajno uporabljajo v oblogah, kot so polnila, npr. smukec, laktoza, polisaharidi in drugi, mehčala, npr. dibutilsebacat, trietilcitra, polietilenglikol, adipinska kislina, kokosovo olje, oleinska kislina, idr., barvila npr. titanov dioksid, laki, pigmenti in drugi, antioksidanti in druge pomožne snovi. Obloga lahko vsebuje tudi bioadhezivne polimere.

Posebej primerni oblogi sta Acryl-Eze<sup>TM</sup> (proizvajalec Colorcon) in kombinacija Surelease<sup>®</sup> (proizvajalec Colorcon) ter hidroksipropilmetilceluloze v razmerju 70:30 ali 60:40.

Acryl-Eze™ vsebuje kopolimer metakrilne kisline in metakrilata Eudragit L100-55. Surelease® vsebuje etilcelulozo kot polimer.

Pred nanosom funkcionalne obloge lahko kapsulo ali dele kapsule obložimo z disperzijo (raztopino ali suspenzijo) hidrofilnega polimera npr. hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze.

Obloge nanesimo po postopkih, ki so v farmacevtski tehnologiji običajni za oblaganje kapsul. Disperzija za oblaganje je lahko raztopina ali suspenzija polimerov ter drugih pomožnih snovi. Topilo za pripravo disperzije za oblaganje je lahko voda, etanol, metanol, propan-2-ol, aceton, etilacetat, očetna kislina, glikoli, diklorometan, dimetilformamid, dimetilsulfoksid, kloroform, toluen, metilen klorid, benzen, etoksietil acetat, etilen glikol monoacetat, etil laktat, monoetil acetat, metiletil keton ter njihove kombinacije.

Kapsule ali njene dele lahko oblagamo prazne (pred polnjenjem) ali pa oblagamo že napolnjene kapsule z granulatom in tabletami.

Izum vključuje tudi plavajoče kapsule, pri katerih je telo kapsule neobloženo.

Granulat vsebuje zdravilno učinkovino in vsaj eno hidrofilno ali lipofilno snov, ki nadzoruje sproščanje. Uporabljajo se polimerne ali nepolimerne snovi. Primerne polimerne snovi so hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, metilhidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, polimeri in kopolimeri akrilne in metakrilne kisline, kopolimeri etilakrilata in metilakrilata, maltodekstrin, guma ksantan, guar guma, guma akacije, alginska kislina in natrijev alginat. Nepolimerne snovi so lahko vosek kamauba, cetilni alkohol, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano



ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, zmes mono-, di- in trigliceridov in drugi.

Prednosto se uporabljajo hidroksipropilmetilceluloza, metilceluloza in etilceluloza.

Granulat vsebuje tudi druge pomožne snovi kot različna polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva. Kot polnila se lahko uporabljajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, laktoza, škrob, preželatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr., prednostno mikrokristalna celuloza in laktoza. Primerna veziva so lahko škrob, preželatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko uporabljajo škrob, preželatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premrežena natrijeva karboksimetilceluloza in premreženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporabljajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearyl, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr, prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol

palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearilfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so kalcijev ali magnezijev stearat ter stearinska kislina.

Granulat pripravimo po postopkih, ki se v farmaceutiki običajno uporabljajo za pripravo granulatov, npr. enostavno mešanje prahov (direktna zmes) ter suho ali vlažno granuliranje.

Tableta vsebuje eno ali več zdravilnih učinkovin. Učinkovine v tableti so lahko enake kot v granulatu, lahko pa so različne. Sestava tablete je lahko kvalitativno in procentualno enaka ali različna kot granulat. Opcijsko je lahko tableta pripravljena samo iz pomožnih snovi, brez zdravilne učinkovine.

Plavajoča kapsula, ki je predmet izuma, lahko vsebuje eno ali več tablet. Te so lahko po sestavi enake ali različne. Lahko kombiniramo tablete z zdravilno učinkovino s tabletami, ki te ne vsebujejo, tablete s sestavo, ki je enaka ali različna od sestave granulata, tablete, ki vsebujejo različne zdravilne učinkovine.

Tableta vsebuje vsaj eno hidrofilno ali lipofilno snov, ki nadzoruje sproščanje. Za ta namen lahko uporabimo polimerne ali nepolimerne snovi. Izmed polimernih snovi se lahko uporabljajo hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksietilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, metilhidroksietilceluloza, natrijeva karboksietilceluloza, polimeri in kopolimeri akrilne in metakrilne kisline, kopolimeri etilakrilata in metilakrilata, maltodekstrin, guma ksantan, guar guma, guma akacije, alginska kislina in natrijev alginat. Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano

ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat zmes mono-, di- in trigliceridov in drugi.

Prednosto se uporabljajo hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, metilceluloza in etilceluloza.

Tableta vsebuje tudi pomožne snovi kot so npr. polnila, veziva, razgrajevala, površinsko aktivne snovi, drsila in maziva. Kot polnila se lahko uporabljajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, laktoza, škrob, prežlatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr. , prednostno mikrokristalna celuloza in laktoza. Primerna veziva so lahko škrob, prežlatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko uporabljajo škrob, prežlatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza in premereženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporabljajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearol, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr, prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so

primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearilfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so kalcijev ali magnezijev stearat ter stearinska kislina.

Tablete pripravimo po postopkih, ki so poznani v farmacevtski tehnologiji, to je z direktnim tabletiranjem zmesi prahov ali tabletiranjem granulata, ki ga pripravimo z vlažnim ali suhim granuliranjem.

Izum pojasnjujejejo in nikakor ne omejujejo naslednji izvedbeni primeri:

Izvedbeni primeri:

Primer 1:

granulat:	
Učinkovina	95,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	350 mg
tableta:	
Učinkovina	95,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	215 mg
Skupaj masa dve tabletki	430 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule:	3,478 mg/cm <sup>2</sup>
Acryl-Eze	
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletki z maso 215 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in dve tabletki in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 6 ur

Primer 2:

Granulat:	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K4MP	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	410 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K4MP	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletki	278 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	3,478 mg/cm <sup>2</sup>
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletko z maso 278 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50 o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 6 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; plava 24 ur

#### Primer 3:

Granulat:	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	420 mg
tableta :	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletko	322 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm <sup>2</sup>
kapica kapsule neobložena	

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletko z maso 322 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 2 uri, lebdi 6 ur

medij: citratni pufer pH 4,5; kapsula plava 1,5 ure, lebdi 4ure

#### Primer 4:

granulat	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Eudragit L100	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	460 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletko	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm <sup>2</sup>
kapica kapsule neobložena	

**Postopek izdelave:**

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100MP, Eudragit in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili zmes in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

**Test plavanja:**

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 24 ur

**Primer 5:**

<b>granulat</b>	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
HPMCP HP 50	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
<b>Skupaj masa granulata</b>	<b>460 mg</b>
<b>tableta</b>	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
<b>Skupaj masa tabletke</b>	<b>300 mg</b>
<b>kapsula: HPMC vel. 00</b>	



obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm <sup>2</sup>
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletko z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100MP, HPMC HP 50 in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili zmes in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 24 ur

Primer 6:

granulat	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	4,5 mg
Avicel PH102	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	440 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg

BEST AVAILABLE COPY

Skupaj masa tabletk	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Surelease:HPMC E6 70:30	6,879 mg/cm <sup>2</sup>
kapica kapsule neobložena	

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletk z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100LV, Avicel in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

HPMC E6 smo raztapljali v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulati in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 4 ure

medij: citratni pufer pH 4,5; kapsula plava 4,5ure, lebdi 6 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4 ure

#### Primer 7:

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg

Skupaj masa granulata	420 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga cele predzaprte kapsule: Surelease:HPMC E6 70:30	7,358 mg/cm <sup>2</sup>

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100LV, Avicel in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

HPMC E6 smo raztapljali v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na predzaprte HPMC kapsule v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

Obložene kapsule smo odprli, napolnili zmes in tabletko in zaprli z obloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 5 ur, lebdi 5,5 ur

#### Primer 8

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg

Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	560 mg
tableta	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule:	6,510 mg/cm <sup>2</sup>
Surelease:HPMC E6 60:40	
kapica kapsule neobložena	

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

HPMC E6 smo raztapljali v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 3 ure, lebdi 4 ure

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 2 uri, lebdi 3 ure

#### Primer 9:

granulat	
----------	--

Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	560 mg
tableta	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule:	6,879 mg/cm <sup>2</sup>
Surelease:HPMC E6 70:30	
kapica kapsule neobložena	

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

HPMC E6 smo raztapljali v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 2 ure, lebdi 5 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4,5 ur, lebdi 5 ur

#### Primer 10:

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	560 mg
tableta	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: EC:HPC 60:40	6,500 mg/cm <sup>2</sup>
Etilceluloza	15,240mg
Hidroksipropilceluloza	10,160mg
Trietilcitrat	2,298mg
Titanov dioksid	7,756mg
Smukec	2,546mg
Etanol	384,222mg
kapica kapsule neobložena	

#### Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

Hidroksipropilcelulozo, etilcelulozo in trietilcitrat smo raztopili v etanolu in raztopino dodali k suspenziji titanovega dioksida in smukca v etanolu ter suspenzijo homogenizirali. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

#### Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4 ure, lebdi 5 ur

## Patentni zahtevki

1. Farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem učinkovine v obliki plavajoče kapsule, ki obsega:
  - obloženo telo kapsule
  - obloženo ali neobloženo kapico kapsule
  - vsaj eno tableto
  - granulat
2. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta in granulat vsebujeta zdravilno učinkovino.
3. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je zdravilna učinkovina izbrana izmed učinkovin, ki imajo absorpcijsko okno v želodcu in/ali zgornjem delu gastrointestinalnega trakta.
4. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 3, označena s tem, da je zdravilna učinkovina izbrana izmed učinkovin iz skupin: antihipertenzivi, peptidomimetične učinkovine, antiulkusne učinkovine, analgetiki, antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, citostatiki, antimigreniki, protivirusne učinkovine, antibiotiki, antiinflamatorne učinkovine, sedativi, antidiabetiki, antihistaminiki, vitamini, bronhodilatorji, diuretiki, hipolipemiki, učinkovine za zdravljenje debelosti.
5. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica v osnovi iz polimernih materialov.
6. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 5, označena s tem, da sta telo in kapica v osnovi iz hidroksipropilmetilceluloze.



7. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je netopna v kislem.
8. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule oboženo z oblogo, ki je netopna neodvisno od pH.
9. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je slabo topna v kislem.
10. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je slabo topna neodvisno od pH.
11. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je kombinacija netopnih in topnih polimerov.
12. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je kapica kapsule obložena z oblogo, ki je bolj topna od obloge, s katero je obloženo telo kapsule.
13. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je kapica kapsule obložena z oblogo, ki je kombinacija netopnih in topnih polimerov.
14. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica kapsule obloženi z enako oblogo.
15. Farmaceutvska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica kapsule obloženi z različno oblogo.

16. Farmacevtska oblika po zahtevku 14 in 15, označena s tem, da je debelina obloge na telesu enaka debelini obloge kapice.
17. Farmacevtska oblika po zahtevku 14 in 15, označena s tem, da sta debelini obloge na telesu in kapici kapsule različni.
18. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kopolimere akrilne in metakrilne kisline.
19. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kombinacijo etilceluloze in hidroksipropilmetilceluloze.
20. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kombinacijo etilceluloze in hidroksipropilceluloze.
21. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo, kapica kapsule pa neobložena.
22. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da granulati vsebuje vsaj eno lipofilno ali hidrofilno snov, ki nadzoruje sproščanje zdravilne učinkovine.
23. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 22, označena s tem, da granulati vsebuje hidroksipropilmetilcelulozo.
24. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da granulati vsebuje polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva.
25. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je sestava tablete enaka sestavi granulata.

26. Farmaceutska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta sestavi tablete in granulata različni.
27. Farmaceutska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta vsebuje vsaj eno lipofilno ali hidrofilno snov, ki nadzoruje sproščanje zdravilne učinkovine.
28. Farmaceutska oblika po zahtevku 1 in 27, označena s tem, da tableta vsebuje hidroksipropilmetilcelulozo.
29. Farmaceutska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta vsebuje polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva.
30. Farmaceutska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta ne vsebuje zdravilne učinkovine.
31. Farmaceutska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da vsebuje dve ali več tablet.
32. Farmaceutska oblika po zahtevku 31, označena s tem, da je sestava tablet različna.
33. Farmaceutska oblika po zahtevku 31, označena s tem, da tablete vsebujejo različne učinkovine.

## POVZETEK

Izum se nanaša na novo plavajočo farmacevtsko obliko s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine, ki jo sestavljajo obloženo telo kapsule, obložena ali neobložena kapica, tableta in granulati, ki vsebujeta zdravilno učinkovino.